Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi, Vol. 13, No. 2, 2008, halaman 73 - 78
Akreditasi DIKTI Depdiknas RI No. 49/DIKTI/Kep/2003

ISSN : 1410 – 0177

Sintesis dan Aktivitas Sitotoksik Senyawa Baru Turunan Kurkumin 2,5-bis(2'-piridilidin)Siklopentanon terhadap kultur Sel Kanker Mieloma

Dwi Utami**, Sardjiman*, Novinca Widi Astuti**, Rizki Ardiansyah **,
* Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
** Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta,

Diterima tanggal : 15 Juli 2008 disetujui : 26 September 2008

Abstact

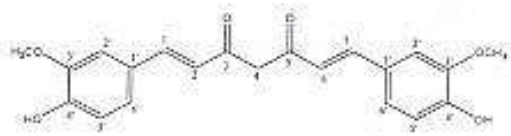
Cancer is the second leading cause of death after cardiovascular diseases in the world. Multiple Myeloma has a 10% prevalence of all plasma cell cancer cases. Curcumin is a compound isolated from the rhizome of turmeric (*Curcuma longa* L.) and has been proven to hare an activity as anticancer. One of the new curcumin's analogues compound was 2,5-bis(2'-pyridilidine)cyclopentanone. This study was aimed at the synthesis and determination of cytotoxic activity of 2,5-bis(2'-pyridilidine)cyclopentanone against the Myeloma. Synthesis of 2,5-bis(2'-pyridylidine)cyclopentanon was performed according to carbonil condensation reaction between cyclopentanon and pyridine-2-carbaldehyde with potasium hydroxide as catalyst. The purity of the synthesized product was analyzed by measuring melting point, Thin Layer Chromatography (TLC), and Gas Chromatography (GC). Then the structure of the compound was identified by using spectroscopic methods (UV-Vis, IR, H^1-NMR, and Mass-spectroscopic). MTT Test was used as the method of the cytotoxic activity test in the Myeloma and Vero cells. The series of concentration used in the Myeloma cell for the 2,5-bis(2'-pyridilidine)cyclopentanone were 200 µM; 100 µM, 50 µM; 25 µM; 12,5 µM; 6,25 µM. In the Vero cell, the series of concentration used for 2,5-bis(2'-pyridilidine)cyclopentanone were 400 µM; 200 µM; 100 µM, 50 µM. The absorbance of the cell was measured at 550 nm wavelength using the ELISA reader. IC_{50} was used as a cytotoxicity parameter was obtained from probit analysis. Identification by UV-Visible, IR, ^{1}H-NMR and MS showed that the synthesized product was 2.5-bis-(2'-pyridilidine)cyclopentanon. The TLC test identified one spot and GC showed 92.03% Purity. The 2,5-bis(2'-pyridilidine)cyclopentanone had cytotoxic effect to Myeloma cell.

Keywords : synthesis, 2,5-bis(2'-pyridilidine)cyclopentanone, curcumin, Myeloma cell, Vero cell, Cytotoxic

Pendahuluan

Di negara yang telah maju dan berhasil membasmi penyakit infeksi, kanker merupakan penyebab kematian kedua setelah penyakit kardiovaskuler. Di Amerika Serikat, kanker merupakan penyebab utama kematian pada wanita antara 30-54 tahun dan anak-anak antara 3-14 tahun (Ganiswara dan Nafrialdi, 1995). Multiple Mieloma merupakan kanker pada sel plasma dimana sel plasma yang abnormal berkembang biak membentuk tumor di sumsum tulang dan menghasilkan antibodi yang abnormal. Prevalensinya lebih kurang 10 % dari semua kasus kanker sel plasma setelah non-Hodgkin's-lymphoma dan 1 % dari semua kasus kanker. Kejadian di Amerika Serikat sekitar 4,3 kasus dari 100.000 orang (Anonim, 2009).

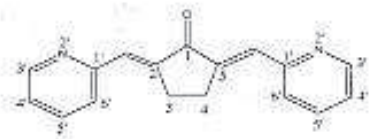
Kunyit (*Curcuma longa*) merupakan salah satu tanaman asli Indonesia yang digunakan untuk pengobatan karena kandungan kimianya. Kandungan kimia dari rimpang kunyit bermacam-macam antara lain minyak atsiri (turmeron, zingiberen, sesquiterpenalkohol), zat pahit, lemak, 3–4% kurkumin, desmetoksikurkumin dan bisdesmetoksikurkumin. Selain pada kunyit, senyawa kurkumin juga terdapat pada temulawak (*Curcuma xanthorizza*) dengan kandungan kurkumin yang lebih sedikit, yaitu sebesar 1,2–2% saja (Wagner, 1984). Kurkumin memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi, antioksidan, pencegahan dan perawatan kanker, dan antimutagen. (Majeed dkk, 1995). Senyawa kurkumin (1.7-bis-(4'-hidroksi,3'-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion) merupakan pigmen kuning yang dapat diisolasi dari rhizoma tanaman *Curcuma longa* L. (kunir, Jawa). Rimpang *Curcuma longa* L. mengandung 3-5 % kurkumin dan isomernya yaitu desmetoksikurkumin dan bisdesmetoksikurkumin. Kurkumin memiliki struktur β-diketon dengan rantai alifatis yang simetris terikat dengan cincin fenolik. Dari strukturnya diketahui bahwa kurkumin dapat membentuk struktur keto-enol tautomer. Struktur β-diketon dapat membentuk suatu enol yang stabil melalui ikatan hidrogen internal dengan atom oksigen dari gugus karbonil yang kedua. Struktur kurkumin seperti terlihat pada gambar 1.



Gambar 1. Struktur kurkumin

Beberapa turunan kurkumin hasil modifikasi struktur antara lain senyawa PGV-0 atau 2,5-*bis* -(4'-hidroksi-3'-metoksibenzilidin) siklopentanon yang telah diteliti aktivitas sitotoksiknya terhadap sel Mieloma (Nurrochmad dkk, 1999), sel Raji, HeLa dan Mieloma (Da'i, 2003) serta aktivitasnya terhadap sel kanker payudara T47D (Nurulita, 2004). Senyawa PGV-1 atau 2,5-bis-(4'-hidroksi-3',5'-dimetilbenzilidin)siklopentanon memiliki aktivitas sitotoksik dengan IC_{50} sebesar 3,16 µM yang lebih toksik dibanding kurkumin dengan IC_{50} sebesar 19,0 µM dan memiliki efek antiproliferatif pada konsentrasi 0,5 µM lebih rendah dibanding kurkumin pada konsentrasi 15 µM terhadap sel kanker payudara (T47D) yang direduksi 17 ß-estradiol 10^{-8} M (Melannisa, 2004).

Pada tahun 2003, Robinson telah mensintesis dan menguji aktivitas senyawa 2,6-bis(2'-piridilidin)sikloheksanon sebagai inhibitor angiogenesis yang mampu menghambat proliferasi sel endothelial pada sel kanker. Hasilnya senyawa ini memiliki prosentase menghambat sel endothelial secara in vitro pada sel kanker sebesar 96,7% (Robinson, 2003). Guna peningkatan aktivitas dari kurkumin maka perlu dilakukan pengembangan senyawa analog kurkumin lagi. Salah satu senyawa turunan PGV-0 yang belum pernah disintesis adalah 2,5-bis(2'-piridilidin)siklopentanon dari piridin-2-karbaldehid dan siklopentanon dengan katalis basa KOH. Tujuan dari penelitian ini adalah mensintesis senyawa 2,5-bis(2'-piridilidin)siklopentanon dari piridin-2-karbaldehid dan siklopentanon dengan katalis basa KOH dan mengetahui aktivitas sitotoksinya terhadap sel kanker Mieloma.



Gambar 2. Struktur 2,5-bis(2'-piridilidin) siklopentanon

Metode Penelitian

1. Alat dan Bahan

Alat

Peralatan untuk uji senyawa hasil sintesis yaitu untuk uji jarak lebur yaitu pipa kapiler jarak lebur dan *Stuart scientific melting point apparatus-SMP3*. Peralatan untuk uji kromatografi lapis tipis (KLT) yaitu bejana kromatografi dan lampu UV 254 nm. Peralatan untuk uji spektroskopi adalah spektrometer alat penentu titik lebur (*melting point apparatus SMP-3*), spektrofotometer UV-visible (Pharmaspec 1700, SHIMADZU), spektrometer IR FTIR-8201PC SHIMADZU, spektrometer ^{1}H-RMI JEOL-MY 60, GCMS-QP2010S SHIMADZU.

Alat-alat yang diguanakan untuk uji sitotoksik terdiri dari alat-alat gelas steril, *autoclave*, lampu UV, LAF (*Laminar Air Flow*), *haemocytometer*, *tissue culture flask*, *yellow tip*, *blue tip*, *microplate* 96 sumuran, *sentrifuge*, inkubator CO_2, tangki nitrogen cair, *waterbath*, mikroskop *inverted*, tabung konikal steril, *cell counter*, pH meter, mikrofilter 0,2 µM, timbangan elektrik, efendrop, ELISA *reader*, *magnetic stirer*,kamera digital, lampu spritus

Bahan

Bahan untuk sintesis : piridin-2-karbaldehid, siklopentanon pa. *Merck*, etanol pa. *Merck*, kloroform pa. *Merck*, kalium hidroksida pa. *Merck* digunakan lempeng silika gel GF_{254}, etanol, kloroform, etil asetat, n-heksan Bahan untuk uji spektrometri adalah $CDCl_3$, kalium bromida, dan kloroform. Bahan-bahan yang digunakan untuk uji sitotoksik terdiri dari senyawa sintetik 2,5-bis(2'-piridilidin)siklopentanon dan kurkumin, etanol 70 %, DMSO (*Dimethyl Sulfoxida*), aquadest, medium M-199, medium RPMI (*Rosewell Park Memorial Institute)* 1640, $NaHCO_3$, FBS (*Fetal Bovine Serum)*, Fungison, penisilin-streptomisin, PBS (*Phosphate Buffered Saline*), hepes (N-2-Hydroxy Ethyl Piperazine-N-2-Ethane Sulfonic Acid), MTT (3-(4,5-dimetil-thiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium Br), SDS (*Sodium Dodecyl Sulphate*).

2. Prosedur Penelitian

Sintesis senyawa hasil sintesis dilakukan dengan cara mereaksikan siklopentanon (9 mmol) dengan KOH 30 % dalam labu alas bulat leher tiga yang dilengkapi dengan pendingin balik. Labu alas bulat leher tiga dimasukkan ke dalam baskom berisi air. Penambahan KOH dilakukan bertetes-tetes sambil terus dilakukan pengadukan. Kemudian ditetesi piridin-2-karbaldehid sebanyak 1,721 ml (18 mmol) dan setiap satu tetes masing-masing 50 mikroliter dengan jarak penetesan 15 detik. Campuran diaduk selama 15 menit pada suhu kamar, kemudian dilakukan pendiaman tanpa pengadukan selama 1 hari pada suhu kamar. Hasil sintesis ditetapkan titik lebur dan uji kemurnian secara KLT dengan fase gerak campuran etilasetat-kloroform (1:4), etilasetat-kloroform (1:2) dan n-heksan-kloroform (1:5), serta diujikan dengan spektrofotometer UV-visibel, IR, H-NMR dan Massa.

Uji sitotoksik dilakukan terhadap sel Mieloma dengan media biakan RPMI 1640-serum dan sel Vero (M 199-serum). Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan *microplate* 96 sumuran. Sel didistribusikan ke dalam setiap sumuran sebanyak 100 ul dan diinkubasi selama 24 jam pada suhu 37° C dengan aliran CO_2 5 %. Setelah 24 jam sampel uji dalam seri kadar 400 µM; 200 µM; 100 µM; 50 µM; 25 µM; 12,5 µM dan 6,25 µM ditambahkan ke dalam tiap sumuran yang telah ditentukan sebanyak 100 µl kemudian diinkubasi kembali dalam inkubator dengan suhu 37°C, selama 24 jam dengan aliran CO_2 5%. Pada akhir inkubasi, 10 µl reagen MTT ditambahkan pada tiap-tiap sumuran, kemudian diinkubasi lagi selama 4 jam dalam inkubator pada suhu 37°C dengan aliran CO_2 5%. Setelah 4 jam, ditambahkan 100 µl *reagen stopper* SDS (*Sodium Dodecyl Sulphate*) pada tiap-tiap sumuran, stirer perlahan kemudian diinkubasi semalam di tempat gelap pada suhu kamar. Serapan dibaca dengan ELISA *reader* pada panjang gelombang 550 nm.

Persentase kehidupan dihitung dengan cara absorbansi perlakuan yang sebelumnya sudah dikurangi dengan absorbansi kontrol sampel, kemudian dibagi absorbansi kontrol sel yang sebelumnya juga sudah dikurangi dengan kontrol media dikalikan 100 %. Parameter yang digunakan untuk mengetahui ketoksikan sediaan uji adalah IC_{50} yang diperoleh dengan persamaan regresi linier dari grafik antara log konsentrasi dan probit. Nilai probit diperoleh dari konversi persen kehidupan pada tabel probit. Selanjutnya ditarik garis lurus yang paling baik melalui titik-titik yang ada (berdasarkan perhitungan program regresi linier) dan ditentukan konsentrasi pada garis ini yang menyatakan 50% kehidupan (probit = 5). Antilogaritma titik ini disebut *Inhibition Consentration* (IC_{50})

Persen kehidupan diperoleh dengan rumus:

$$\% \text{ Kehidupan sel} = \frac{\text{A. Perlakuan - A. Kontrol sampel}}{\text{A. Kontrol sel - A. Kontrol media}} \times 100\%$$

Keterangan:

A. Perlakuan	:	Absorbansi perlakuan (media sel + sel + senyawa uji)
A. K. sampel	:	Absorbansi kontrol sampel (media sel + senyawa uji)
A. Media	:	Absorbansi media (media sel)
A. K. Sel	:	Absorbansi kontrol sel (media sel + sel)

Hasil dan Diskusi

Senyawa 2,5-bis(2'-piridilidin)siklopentanon merupakan produk sintesis dari piridin-2-karbaldehid dan siklopentanon dengan katalis basa kalium hidroksida melalui reaksi kondensasi aldol. Senyawa 2,5-bis(2'-piridilidin)siklopentanon berupa serbuk berwarna kuning kehijauan dengan rumus molekul $C_{17}H_{14}ON_2$, jarak lebur antara 200,72°C–200,78°C dan rendemen optimal 65,81%. Senyawa ini memiliki sifat yang sangat sukar larut dalam air, etil asetat, petroleum eter, n-heksan tetapi agak sukar larut dalam etanol dan kloroform. Spektra UV-Visibel (λ = 346,50 nm); IR (v maks., cm^{-1}, KBr) = 3047,53 (C-H, ulur, aromatik), 2939,52 (C-H, ulur, alifatik), 1697,36 (C=O terkonjugasi), 1620,21 (C=C, ulur, alkena), 1581,63-1427,32 (C=C, ulur, aromatik/terkonjugasi), 1257,59-1180,44 (C-N, ulur); ^{1}H-NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ 8,219 (2H, dd), 7,64-7,82 (2H, td, J = 7,47 Hz), 7,55 (2H, s), 7,46 (2H, s), 7,13-7,27 (2H, td, J = 2,43), 3,438 (4H, s); HREIMS: m/z = 262 $[M]^+$

Spektra UV-Vis menunjukkan panjang gelombang maksimal pada senyawa hasil sintesis adalah 346,50 nm sedangkan pada *starting material* siklopentanon adalah 283,00 nm dan piridin-2-karbaldehid adalah 265,50 nm. Berbedanya pola spektra antara senyawa hasil sintesis dengan kedua *starting material* karena adanya perbedaan pergeseran panjang gelombang ke arah batokromik. Spektra IR menunjukkan pada bilangan gelombang 1620,21 cm^{-1} terdapat dua pita dengan intensitas kuat yang menandakan adanya vibrasi rentangan C=O dari keton yang berasal dari siklopentanon dan C=N. Pita keton karbonil normal terdapat pada

daerah 1705 – 1725 cm^{-1} namun karena terkonjugasi dengan alkena akan menyebabkan terjadinya resonansi yang akan memperpanjang ikatan C=O dan lebih memberikan karakter sebagai ikatan tunggal sehingga vibrasi akan muncul pada frekuensi yang lebih rendah. Gugus C=N muncul di sebelah kanan dari C=O dikarenakan energi ikatan C=O lebih kuat dari C=N, yang besarnya energi ikatan sebanding dengan besarnya pergeseran panjang gelombang. Pita dari gugus C=C terletak disebelah kiri C=O karena adanya pergeseran bilangan gelombang akibat ikatan konjugasi, dan karena energi ikatan C=C lebih kuat dari C=O (Creswell, 1982). Pada bilangan gelombang 3047,53 cm^{-1} muncul pita dengan intensitas lemah yang menunjukkan adanya vibrasi dari C-H aromatik. Adanya gugus aromatis diperkuat dengan adanya pita serapan dengan intensitas sedang pada bilangan gelombang 1697,36 cm^{-1} yang menunjukkan adanya vibrasi C=C dari cincin aromatik.. Pada frekuensi 2939,52 cm^{-1} terdapat pita dengan intensitas lemah yang merupakan vibrasi dari C-H alifatis, hal ini diperkuat dengan munculnya vibrasi dari C-H pada bilangan gelombang 979,84 cm^{-1}.

Dari spektra ^{1}H-RMI senyawa hasil sintesis muncul 8 puncak. Adanya 8 puncak dari spektra tersebut memberikan informasi adanya 8 lingkungan kimia dari proton. Puncak-puncak tersebut yaitu pada geseran kimia 8,219 ppm; 7,64-7,82 ppm; 7,55 ppm; 7,46 ppm; 7,13-7,27 ppm; 7,24 ppm; 3,438 ppm dan 1,6 ppm. Diketahui total integrasi ada 8,5 (skala integrasi puncak 1 = 1; 2 = 1; 3 = 1; 4 = 1; 5 = 1; 6 = 2; 7 = 0,5; dan 8 = 1) dari 17 atom H, sehingga tiap satu satuan integrasi terdapat dua atom H. Puncak *doublet of doublet* 1 pada delta 8,219 ppm dengan skala integrasi 1 menunjukkan adanya dua proton H_1 yang berposisi *ortho* terhadap N. Puncak 1 muncul *doublet of doublet* karena *ortho coupling* terhadap H_2 dan *meta coupling* terhadap H_3. Puncak proton H_1 ini muncul pada daerah paling *downfield* karena efek *anisotropi* dan pengaruh elektronegativitas dari N sehingga secara induktif kerapatan pada H pada posisi *ortho* dari N akan berkurang. Sehingga H_1 lebih *deshielded* dan akan muncul puncak pada pergeseran yang lebih besar (Sastrohamidjojo, 2001).

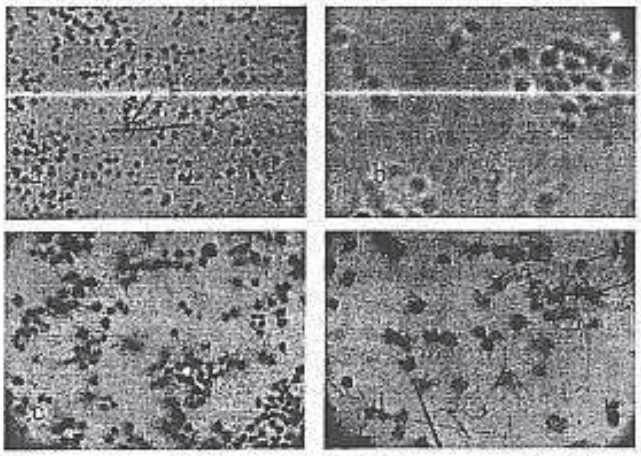
Puncak 2 pada delta 7,64-7,82 ppm dengan skala integrasi 1 menunjukkan adanya dua atom hidrogen pada posisi *para* dari N yang muncul secara *triplet of doublet* (1:2:1) karena efek *ortho coupling* terhadap H_4 (J = 7,47 Hz) dan H_5, serta *meta coupling* terhadap H_3. Puncak 3 merupakan puncak dari proton alkena muncul secara *singlet* pada pergeseran kimia 7,55 ppm. Perputaran elektron π pada gugus alkena (C=C) yang terjadi bersifat paramagnetik (searah Bo) di daerah proton alkena. Proton alkena akan merasakan medan magnet yang lebih besar dari Bo, sehingga akan muncul pada daerah yang *downfield.*

Puncak 4 pada pergeseran kimia 7,46 ppm menunjukkan adanya dua atom hidrogen pada posisi *meta* dari N. Puncak 4 seharusnya muncul secara *doublet*, tapi pada spektra muncul *singlet* karena terjadi *overlapping* dengan puncak H_5. Proton H_2 dan H_4 pada piridin terletak *downfield* karena adanya pengaruh perputaran pada cincinnya (arus cincin) yang menghasilkan medan magnet dan menimbulkan efek *anisotropi* diamagnetik dari cincin. Sehingga elektron labil dalam cincin dan menciptakan ketidakhomogenitas didekat molekul akibatnya proton-protonnya makin tidak terlindungi. Pada delta 7,13-7,27 ppm merupakan puncak H_5 yang muncul secara *triplet of doublet* (1:2:1) karena efek *ortho coupling* terhadap H_2 dan H_1, serta *meta coupling* terhadap H_4 (J = 2,43 Hz).

Dengan skala integrasi 1 menunjukkan adanya dua atom H_5 pada posisi *meta* dari N muncul pada daerah yang lebih *upfield* daripada proton alkena, proton H_2 dan H_4. Adanya puncak 7 yang tinggi pada delta 7,24 ppm merupakan puncak kloroform yang mengalami *overlapping* terhadap H_5. Puncak *singlet* 6 dengan pergeseran 3,438 ppm dengan skala integrasi 2 menunjukkan adanya empat atom H pada CH_2-CH_2 dari struktur siklopentanon yaitu C-3 dan C-4. Posisi proton ini terletak daerah *upfield* karena letaknya di dalam struktur yang cukup terisolasi dari gugus atau kondisi yang dapat mengurangi kerapatan awan elektron seperti gugus penarik elektron (karbonil). Dari spektra massa, muncul puncak tertinggi yang menunjukkan bobot molekul sebesar 117. Senyawa hasil sintesis memiliki bobot molekul sebesar 262.

Uji aktivitas sitotoksik merupakan uji kualitatif dan kuantitutif dengan menetapkan kehidupan sel. Metode yang dilakukan adalah metode persentase kehidupan sel *(viability cell).* Metode ini didasarkan pada kematian sel kanker untuk bertahan hidup pada bahan-bahan yang bersifat sitotoksik. Metode yang digunakan uji aktivitas sitotoksik senyawa 2,5-bis(2'-piridilidin)siklopentanon terhadap sel Mieloma dan sel Vero adalah metode MTT *test.* Pada pengamatan morfologi sel secara mikroskopik, sel yang hidup, membran sel dan sitoplasmanya masih utuh sehingga sel tampak bulat dan cerah karena mampu meneruskan cahaya dari mikroskop sedangakan pada sel yang mati, sitoplasmanya akan menyusut sehingga sel akan terlihat gelap.

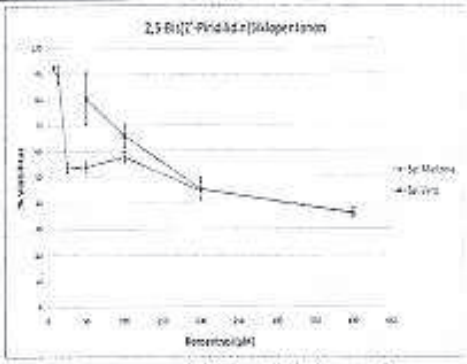
Gambaran terhadap pengamatan morfologi pada sel Mieloma dapat dilihat pada gambar 6 dan untuk sel Vero pada gambar 3. Data persentase viabilitas sel Mieloma dan sel Vero dapat dilihat pada tabel I.



Gambar 3. (a). Sel Mieloma perlakuan 2,5-bis(2'-piridilidin)siklopentanon, (b). Sel vero perlakuan 2,5-bis(2'-piridilidin)siklopentanon, (c). Sel Mieloma perlakuan 2,5-bis(2'-piridilidin)siklopentanon setelah pemberian reagen MTT, (d). Sel vero perlakuan 2,5-bis(2'-piridilidin) siklopentanon setelah pemberian reagan MTT

Tabel I. Persentase Viabilitas Sel Mieloma dan sel Vero dalam Seri Kadar Senyawa 2,5-bis(2'-piridilidin)siklopentanon

Kadar (µM)	Sel Mieloma	Kadar (µM)	Sel Vero
	VC ± SD (%)		VC ± SD (%)
200	44,61 ± 3,482	400	36,55 ± 1,988
100	57,64 ± 2,093	200	45,46 ± 4,135
50	53,88 ± 1,816	100	65,78 ± 4,296
25	53,42 ± 1,604	50	80,44 ± 10,152
12,5	89,54 ± 3,269		
6,25	92,23 ± 0,835		



Gambar 4. Grafik hubungan persen viabilitas (%) dengan konsentrasi senyawa 2,5-bis(2'-piridilidin)siklopentanon (µM)

Berdasarkan persen kehidupan sel Mieloma dan sel Vero akibat pemberian senyawa uji 2,5-bis(2'-piridilidin)siklopentanon terlihat bahwa semakin tinggi konsentrasi senyawa uji maka persentase kehidupan sel semakin kecil. Adanya pengaruh konsentrasi perlakuan dari senyawa uji terhadap persentase kehidupan sel Mieloma menunjukan hubungan antara konsentrasi dari senyawa uji dan persentase kehidupan bersifat *dependent concentration*.

Sel kanker mieloma ditandai dengan adanya ekspresi Interleukin 6 (IL-6) yang akan

mengaktivasi signal tranduksi dan aktivator transkripsi-3 (Stat3) yang kemudian menyebabkan kenaikan ekspresi protein antiapoptosis Bcl-XL (B-Cell lymphoma XL) serta terjadi ekspresi berlebih BCL-2 (B-Cell lymhoma 2) yang akan menyebabkan sel mampu terhindar dari protein ppemacu apoptosis glukokortikoid. Sel mieloma resisten terhadap apoptosis oleh karena aktivasi NF-kB, yang menyebabkan ekspresi berlebih dari IL-6, BcL-XL, dan BCl-2, sehingga target terapi untuk sel mielom adalah pada NF-KB (Bharti dkk, 2003). Aggarwal (2003) melaporkan bahwa kurkumin sebagai agen kemopreventif menekan menurunkan NF-$_k$B melalui inhibisi aktivitas IKK . Kurkumin juga menurunkan ekspresi gen NF-$_k$B yang memproduksi I$_k$B dan agr, Bcl-2, Bcl-x$_L$, cyclin D1 dan interleukin-6. Selain itu, kurkumin mampu menginduksi apoptosis dengan aktivasi caspase 7 dan caspase 9. Sebagai turunan kurkumin, senyawa 2,5-bis(2'-piridilidin)siklopentanon dimungkinkan memiliki mekanisme yang sama sebagai antikanker terhadap sel mieloma.

Kesimpulan

Senyawa 2,5-bis(2'-piridilidin)siklopentanon dapat disintesis dari piridin-2-karbaldehid dan siklopentanon dengan katalis kalium hidroksida (KOH).

Senyawa 2,5-bis(2'-piridilidin)siklopentanon memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel Mieloma dan relatif tidak toksik terhadap sel Vero (sel normal).

Daftar Pustaka

Aggarwal, 2003, "Treatment of human multiple myeloma by curcumin", United States Patent 7196105.

Anonim, 2009, "Medifocus Guidebook On Multiple Myeloma, A Comprehensive Guide To Symptoms, Treatment, Research, and Support. Medifocus. Inc, Silver Spring, MD 20902.

Bharti, C, Aloe, Donato N, Sigh S, Aggarwal B, 2003, "Curcumin (diferuloylmethane) down - regulates the constitutive activation of nuclear factor-$_k$B and I$_k$ Bα kinase in human multiple myeloma cells, leading to suppression of proliferation and induction of apoptosis", Blood, Vol 101, No. 3

Creswell.J Clifford, Rungist.A.Olaf dan Campbell.M.Malcolm, 1982, "Analisis Spektrum Senyawa Organik", Institut Teknologi Bandung : Bandung

Da'i , M., 2003, "Uji Aktivitas Antiproliferaif PGV-0 terhadap Sel Raji, Sel HeLa dan Sel Mieloma", Tesis, Program Pasca Sarjana, Universitas Gadjah Mada, Jogjakarta.

Ganiswara, S. Nafrialdi. 1995, "Antikanker dan Imunosupresan", Farmakologi dan Terapi, edisi keempat, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 688.

King, R.J.B., 2000, Cancer Biology 2nd edition, Pearson Education Limited, London.

Majeed, M., Badmaev, V., Shivakumar, U., Rajendra, R., 1995, "Curcuminoids: Antioxydant Phytonutrients", NutriScience Publisher Inc, Pitscataway, New Jersey, 32-63.

Melannisa, R., 2004, "Pengaruh Pentagavunon-1 (PGV-1) Pada Sel Kanker Payudara T47D yang Diinduksi 17-ß-Estradiol : Kajian Antiproliferasi, Pemacuan Apoptosis, dan Angiogenesis", Tesis, Program Pasca Sarjana UGM, Yogyakarta.

Nurrochmad, A., Supardjan, A. M., and Sardjiman, 1999, "COX Inhibitory Effect of Cyclophalone and Its Three Analoque Compounds", Indon. J. Pharm. 9 (4) : 180-185.

Nurrochmad, A., 2001, "Sintesis Kurkumin, Bisdemetoksikurkumin. Bisdesmetoksidehidroksikurkumin, dan Pentagamavunon-0 Serta Uji Kesitotoksikannya Terhadap Sel Mieloma dan Sel Mononuklear Normal Secara In Vitro, Kajian Terhadap Aktivitas Antikanker Kurkumin dan Turunannya serta Hubungan Kualitatif Struktur-Aktivitas", Tesis, Program Pasca Sarjana UGM,. Yogyakarta.

Nurulita, N. A., 2004, "Efek Antikanker PGV-0 terhadap Sel Kanker Payudara T47D yang Diinduksi 17-β-estradiol melalui Mekanisme Induksi Apoptosis dan Penghambatan Angiogenesis", Tesis, Program Pasca Sarjana, Universitas Gadjah Mada, Jogjakarta.

Robinson, Thomas Philip. Tedman Ehlers, Richard B. Hubbard, IV, Xianhe Bai, Jack L. Arbiser, David J. Goldsmith and J. Philip Bowen. 2003. "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Angiogenesis Inhibitors : Aromatic Enone and Dienone Analogues of Curcumin". Journal Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. Departement of Chemistry, University of Georgia, Athens. USA.

Wagner, H., Bladt, S., Zgainski, E.M., 1984, "Plant Drug Analysis A Thin Layer Chromatography Atlas", Springer-verlag, Berlin, 14.